Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DER EINFLUSS VON FLUNITRAZEPAM UND DER KOMBINATION FLUNITRAZEPAM/KETAMINE AUF DIE ATEMREGULATION

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ROLF LEESER
aus Esseratsweiler

1978

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DER EINFLUSS VON FLUNITRAZEPAM UND DER KOMBINATION FLUNITRAZEPAM/KETAMINE AUF DIE ATEMREGULATION

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ROLF LEESER
aus Esseratsweiler

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H. - E. Hoffmeister
Berichterstatter:	Privat - Dozent Dr. E. Voigt (Professor Dr. R. Schorer)

Gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb , 74 Tübingen , Neue Straße 11

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Untersuchte Substanzen	2
2.1 Flunitrazepam ("Rohypnol")	2
2.2 Ketamine ("Ketanest")	4
3. Methodik	5
3.1 Darstellung der Methode	5
3.2 Beschreibung der Methode	8
3.2.1 Hyper- und Hypoxiemessungen	8
3.2.2 Normoxiemessungen	10
3.3 Durchführung der Messungen	10
3.3.1 unter Hyperoxiebedingung	10
3.3.2 unter Hypoxiebedingung	12
3.3.3 Messungen unter Normoxiebedingung	12
3.4 Auswertung der Befunde	13
4. Ergebnisse	15
4.1 Hyperoxiereihe	15
4.2 Hypoxiereihe	22
4.2.1 Antwortkurven	22
4.2.2 Blutgasanalysen	29
4.3 Normoxiereihe	33
4.4 vergleichende Statistik und Altersgruppen	40
5. Diskussion	42
5.1 eigene Ergebnisse	42
5.2 Vergleich mit fremden Untersuchungen	44
5.3 Wertung der Befunde	50
6. Zusammenfassung	51
7. Literaturverzeichnis	53

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0022

1. E i n l e i t u n g

Verschiedene Autoren, darunter BENKE (1), VONTIN (20), DIECKMANN (6) und UNGERER (18) beschrieben nach Flunitrazepam- ("Rohypnol") gabe eine mehr oder weniger ausgeprägte Veränderung der Blutgase im Sinne einer Atemdepression. Mit Hilfe von CO_2-Antwortkurven wollten wir untersuchen, wie sich die Atemdepression bei steigenden arteriellen CO_2-Spannungen unter Spontanatmung auswirkt und welchen Einfluß zusätzlich verabreichtes Ketanest darauf hat.

Die Automatik der Atmung geht von einem Reflexzentrum des Hirnstamms, dem Atemzentrum, aus, das paarig innerhalb der Substantia reticularis der Medulla oblongata angelegt ist. Innerhalb dieser Hirnstrukturen gibt es spezifische Rezeptoren, in denen sowohl Änderungen der arteriellen CO_2-Spannung, als auch der H-Ionenkonzentration registriert werden, wobei dem CO_2 die dominierende Rolle zufällt. Eine untergeordnete Bedeutung kommt den Chemorezeptoren im Glomus caroticum zu, auch sie reagieren auf Änderungen der CO_2- und H-Ionenkonzentration. Hier und in den Aortenkörperchen (Paraganglion aorticum supracardiale) befinden sich besondere chemosensitive Zellen, die eine Verminderung der arteriellen O_2-Spannung registrieren. Diese Rezeptoren sind jedoch relativ unempfindlich, erst unterhalb einer O_2-Konzen-

tration von ca. 12 ml/dl kommt es zu einer verstärkten Atmung, die allerdings bei weiterer Unterschreitung sich erheblich steigert (16). Demgegenüber ist das CO_2-Regulationssystem sehr empfindlich, in den später beschriebenen Normoxieuntersuchungen erhöhte sich das Atemminutenvolumen nach Vorgabe von 3 ml/dl CO_2 um 100 %. Bei der Ventilationssteigerung erhöht sich sowohl die Atemfrequenz als auch das Atemzugvolumen. Die atemdepressorische Wirkung verschiedener Hypnotica und Analgetica beruht auf einer Erhöhung der CO_2-Schwelle in den Rezeptoren. Das Ausmaß der Schwellenerhöhung ist dosisabhängig, wobei sich der Effekt mit steigenden CO_2-Spannungen noch verstärken kann, z.B. nach Injektion von Meperidin (3) oder Pentazocin (15).

2. untersuchte Substanzen

2.1 Flunitrazepam ("Rohypnol") ist ein Benzodiazepinderivat (7-Nitrobenzodiazepam). Chemisch steht es Nitrazepam ("Mogadan") und Clonazepam ("Rivotril") nahe. Das Medikament wird z.Z. in mehreren Anaesthesieabteilungen klinisch erprobt. Die Genehmigung für den (rezeptpflichtigen) Handel steht noch aus. Von der Wirkung her ist es sowohl den Tranquilizern als auch den Hypnotica zuzuordnen. Letztere Eigenschaft vermittelte den Eingang in die Anaesthesie (3).

Flunitrazepam wird im Organismus sowohl mittels Desmethylierung als auch über Reduktion der Nitrogruppe abge-

baut. Beide Zwischensubstanzen sind pharmakologisch aktiv, jedoch in untergeordneter Bedeutung. Da sie jedoch langsamer eliminiert werden, könnten sie im Hinblick auf eine Kumulation bei Nachinjektion von Interesse sein. Die Eliminationshalbwertzeit des Wirkstoffes beträgt 9 Stunden, die Wirkungsdauer nach iv-Injektion von 0.03 mg/kg ca. 20 Minuten (1). Wie eingangs schon festgestellt, kommt es unter Flunitrazepam zu einer Reduktion des Atemminutenvolumens, nach BENKE (1) sind die Atemzugvolumina bis zu 46 % bei gleichbleibender Frequenz vermindert. Nach Berichten aus der Abteilung für Intensivmedizin an der Universität Basel (10) fällt der Blutdruck nach Gabe von 2 mg in den ersten 4 Minuten um 14 % ab. Die Herzfrequenz steigt leicht an. Diese Befunde decken sich mit unseren Erfahrungen. Wir verwenden "Rohypnol" fast ausschließlich in Verbindung mit "Ketanest" sowohl unter Spontan- als auch unter kontrollierter Beatmung. Narkosen in Spontanatmung ohne Intubation werden bei uns bei bestimmten Eingriffen routinemäßig angewandt. So z.B. in der kleinen Chirurgie, allgemeinen Chirurgie, plastischen Chirurgie, Urologie und Gynäkologie. Dabei kommen nur Eingriffe in Frage, bei denen auf eine Muskelrelaxation verzichtet werden kann. Eingriffe an Kopf und Hals werden wegen der eingeschränkten Überwachungsmöglichkeit im allgemeinen mittels ITN durchgeführt.

Die Indikation zur Intubationsnarkose mit Rohypnol/ Ketanest bei Muskelrelaxation ist im wesentlichen iden-

tisch mit der für Inhalationsnarkotika. Eine relative Kontraindikation ist eine mittel- bis hochgradige Hypertonie, da es unter dem Einfluß von Ketanest zu weiterem Blutdruckanstieg kommen kann.

2.2 Ketamine ("Ketanest") liegt in klarer, wässriger Lösung vor und ist farblos. Es gehört zu den Phencyclidin-Derivaten und hat die chemische Bezeichnung 2-(O-chlor-phenyl)-2-methylamino-1-on-hydrochlorid. Ketamine ist eine kataleptisch und anaesthetisch wirksame Substanz mit sehr großer therapeutischer Breite. Im Tierversuch (Affen) liegt die DL 50 bei 64 mg/kg. CORSSEN (5) sprach auf Grund von EEG-Veränderungen von einer "Dissoziativen Anaesthesie". Er fand, daß unter Ketamine manche Hirnanteile eine Depression erfahren, während zur gleichen Zeit andere aktiviert werden. Parallel zur Analgesie verfällt der Patient in einen schlafähnlichen Zustand. Meistens öffnen sich dabei die Augen weit, der Blick wird starr, der Lidschlag läßt lange auf sich warten. Unter Ketamine sind die Pharynx- und Larynxreflexe weitgehend erhalten. Im allgemeinen kommt es zu einem Blutdruck- und Pulsfrequenzanstieg, im Mittel zwischen 20 - 25 % des Ausgangswertes (13). Nach LANGREHR et al. (14) wirkt Ketamine nicht atemdepressorisch, auch nicht unter Rückatmungsbedingungen. Vertiefte Atemzugvolumina bei verlangsamter Frequenz wechseln sich mit Serien frequenter, kleinvolumiger Atemzüge ab. Mitunter kommt es zu krampfhaft apnoischen

Phasen bis zu 40 Sekunden Dauer, denen tiefe, seufzerartige Inspirationen nachfolgen. Nach unseren Erfahrungen können diese Atemrhytmusstörungen durch eine langsame, protrahierte Applikation weitgehend vermieden werden. Unter der von uns verwendeten Dosierung (ca. 1 mg/kg) beträgt die Wirkungsdauer 10 - 15 Minuten. Während der Aufwachzeit können vorübergehend lebhafte, mitunter unangenehme Träume auftreten, die oft von psychomotorischen Aktivitäten begleitet sind. Bei Kombinationsnarkosen, z.B. mit Diazepam ("Valium") oder Flunitrazepam, werden diese weitgehend vermieden (13).
Ketamine wird durch Demethylierung und Oxydation abgebaut. Die entstehenden Metabolite sind zum Teil noch kataleptisch wirksam. Sie werden, wie auch die Grundsubstanz, über die Nieren ausgeschieden (13).

3. M e t h o d i k

3.1 Darstellung der Methode

Die CO_2-Antwortkurve stellt die Beziehung zwischen dem alveolären CO_2-Druck und der Ventilationsgröße dar. Sie ist bei der gleichen Versuchsperson unter gleichen Bedingungen reproduzierbar. Mit ihr lassen sich auch andere Atemantriebe (z.B.: Hyperthermie, Noradrenalin) oder Atemhemmungen (z.B.: Hypnotika, Analgetika) ohne größeren Aufwand testen. Sie vermittelt differenziertere Aussagen als nur die einfache Messung der Ruheventilation, da auch die Veränderungen bei steigenden arte-

riellen CO_2-Spannungen miterfaßt werden. So können sich atmungshemmende Einflüsse unterschiedlich darstellen: a) als reine Rechtsverschiebung, b) als Steilheitsabnahme oder c) als Rechtsverschiebung mit zusätzlicher Abnahme der Steilheit. Bei der reinen Rechtsverschiebung (a) ist die Empfindlichkeit des Atemzentrums nicht beeinträchtigt, jedoch ist der Schwellenwert für die CO_2-Empfindlichkeit erhöht. Bei alleiniger Abnahme der Steilheit (b) finden sich bei atmosphärischer CO_2-Konzentration ventilatorisch keine Unterschiede gegenüber dem Kontrollwert ohne Medikamente. Mit zunehmender arteriellen CO_2-Konzentration nimmt aber die Empfindlichkeit des Atemzentrums ab, das bedeutet, daß hier im Gegensatz zu (a) der Schwellenwert für die CO_2-Empfindlichkeit im Atemzentrum ständig zunimmt.

Die idealste Methode zur Erstellung von CO_2-Antwortkurven ist die schrittweise Erhöhung des PCO_2 im Inspirationsgas. Jeweils im ventilatorischen steady state werden dann die Messungen vorgenommen, dabei steht die alveoläre CO_2-Konzentration im Gleichgewicht mit der arteriellen. Diese Methode ist jedoch relativ zeitraubend und daher zur Untersuchung kurz wirkender Substanzen weniger geeignet. Eine weitere technische Variante zur Erhöhung der arteriellen CO_2-Spannung ist die Inhalation eines Gasgemisches mit konstantem CO_2-Anteil, z.B. 5 ml/dl. Dabei kommt es zu einer kontinuierlichen Aufsättigung des arteriellen Blutes, was sich wiederum im Anstieg des Atem-

minutenvolumens bemerkbar macht.

In unseren Versuchsreihen bevorzugten wir die Rückatmungsmethode. Die Versuchsperson atmet in ein geschlossenes System, was einer künstlichen Vergrößerung des eigenen Totraums gleichkommt. Dabei wird das Rückatmungsgasgemisch ständig mit selbst produziertem CO_2 angereichert.
Die Folge ist ein Anstieg des arteriellen PCO_2, dieser bewirkt eine zunehmende Steigerung der Ventilation. Die Steilheit des Anstiegs der CO_2-Konzentration im Rückatmungsgemisch ist abhängig vom Volumen des künstlichen Totraums. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß die Untersuchungsdauer mittels der Größe des extrakorporalen Totraums der Wirkungsdauer der zu untersuchenden Medikamente angepaßt werden kann. Nach mehreren Vorversuchen erwies sich für unsere Untersuchungen eine Meßdauer von jeweils 7 Minuten bei einer Füllung des Rückatmungssackes mit 20 l Gas als optimal. Das gesamte extrakorporale Rückatmungsvolumen einschließlich der Meßeinrichtung betrug dabei 20.06 l.

Es ist bekannt, daß die Steilheit der CO_2-Antwortkurve unter Hyperoxiebedingung ab- und in hypoxischem Milieu zunimmt (16), jedoch tritt dieser Effekt erst bei höheren arteriellen CO_2-Spannungen deutlich auf. Bei unseren Untersuchungen haben wir die verschiedenen O_2-Bedingungen nachvollzogen um zu sehen, welchen Einfluß Flunitrazepam und die Kombination Flunitrazepam/Ketamine darauf haben.

Insgesamt untersuchten wir 35 Patienten, die anschließend operiert wurden. Der größte Anteil entfiel auf die allgemeinchirurgische Abteilung, einige waren urologische Patienten. Um jeden Einfluß anderer Medikamente auszuschließen, erhielten die Patienten vorher keine Prämedikation. Je nach Eingriff wurden die Narkosen in ITN mit Relaxation oder in Spontanatmung weitergeführt.

3.2 Beschreibung der Methode

3.2.1 Hyper- und Hypoxiemessungen (Abb. 1)

Zwischen dem 2-Wegehahn und dem Kunststoffmundstück befand sich das kurze Fühlrohr des Pneumotachographen. Mundnahe führte durch ein kleines Bohrloch im Mundstück der dünne Luftschlauch zum URAS heraus. Eine übriggebliebene Öffnung des 2-Wegehahns mündete frei in den Raum, die andere in einen Kunststoffsack, der mit dem jeweiligen Rückatmungsgasgemisch gefüllt war. Durch einfache Umschaltung des 2-Wegehahns war der Patient also wahlweise mit der Raumluft (offenes System) oder mit dem Rückatmungssack (geschlossenes System) verbunden, ohne daß dabei die Meßeinrichtungen verändert werden mußten. Der dem URAS nachgeschaltete Linearschreiber zeichnete die gemessenen CO_2-Konzentrationen kontinuierlich auf, während die Atemvolumina an der Digitalanzeige des Pneumotachographen abgelesen wurden.

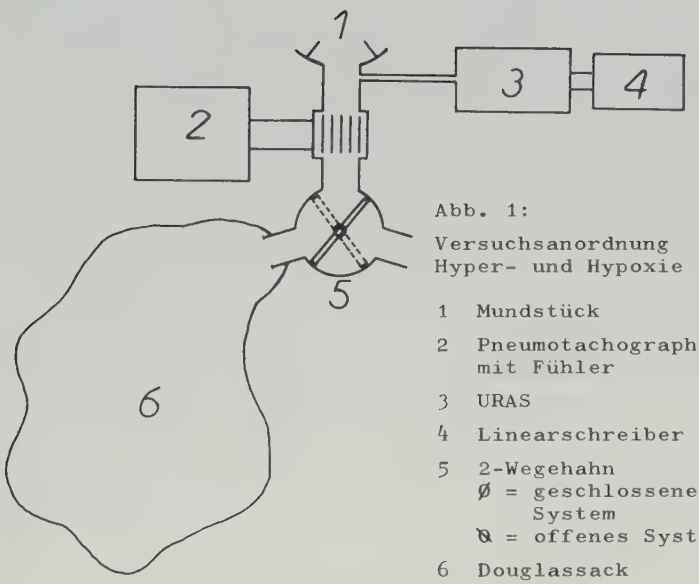

Abb. 1:

Versuchsanordnung
Hyper- und Hypoxie

1 Mundstück

2 Pneumotachograph
mit Fühler

3 URAS

4 Linearschreiber

5 2-Wegehahn
Ø = geschlossenes
System
⊗ = offenes System

6 Douglassack

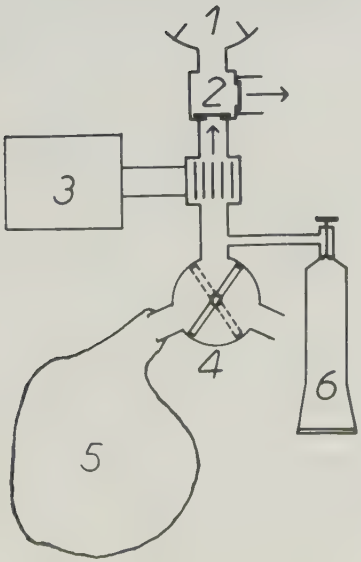

Abb. 2:

Versuchsanordnung
Normoxie

1 Mundstück

2 Ventil

3 Pneumotachograph
mit Fühler

4 2-Wegehahn
Ø = halboffenes System
⊗ = offenes System

5 Douglassack

6 Normoxiegas
mit 3 ml/dl CO_2

3.2.2 Normoxiemessungen (Abb. 2)

Zwischen Druckfühlrohr des Pneumotachographen und Mundstück setzten wir zusätzlich ein Atemventil ein, das den exspiratorischen Gasstrom in den freien Raum leitete. Das 3 ml/dl CO_2-haltige Normoxiegemisch (3 ml/dl CO_2 + 21 ml/dl O_2 + N_2) wurde dem System zwischen dem 2-Wegehahn und der Volumenmeßeinrichtung zugeführt. Der Douglassack diente dabei als Reservoir für überschüssige Gaszuführung. Durch Umschaltung des 2-Wegehahns erhielt der Patient wahlweise Raumluft (offenes System) oder Eichgasgemisch (halboffenes System).

3.3 Durchführung der Messungen

3.3.1 unter Hyperoxiebedingung (100 % O_2)

Zunächst füllten wir den leeren Douglassack mit dem Rückatmungsgasgemisch. Dazu wurde das patientennahe Ende der Meßeinrichtung über ein Adapterstück mit der zentralen Sauerstoffversorgung verbunden und der Pneumotachograph auf exspiratorische Messung umgeschaltet. Gleichzeitig mit der Inbetriebnahme des Volumenzählers erfolgte die Umschaltung des 2-Wegehahns, so daß das Gas nunmehr in den Atemsack einströmen konnte. Nach exakt 20 l (ATPS) Durchfluß (ein Reduktionsventil verhinderte einen zu hohen Flow) wurde der 2-Wegehahn wieder in die andere Stellung gebracht und damit der Atemsack verschlossen. Danach stellten wir das Zählwerk des Pneumotachographen wieder auf Null und nahmen die Feinabstimmung des Geräts vor.

Anschließend wurde der URAS geeicht und der Linienschreiber entsprechend eingestellt. Inzwischen hatte der Patient zum Zwecke der Gewöhnung an die veränderten Umstände bereits mehrere Minuten mit aufgesetzten Nasenklemme durch das Mundstück geatmet, das nunmehr mit dem Meßsystem durch einfaches Aufstecken wieder verbunden wurde. Dann erfolgte gleichzeitig die Einschaltung von Volumeter, URAS und Linearschreiber. Nach genau einer Minute wurde das angezeigte Atemvolumen auf dem Papierstreifen des Schreibers an entsprechender Stelle notiert und der 2-Wegehahn in die andere Stellung gebracht, so daß der Patient nicht mehr in den Raum, sondern jetzt in den Atemsack ventilierte. Die weitere Registrierung der inspiratorischen Atemvolumina erfolgte mit Ablauf jeder vollen Minute, insgesamt siebenmal (sechs Minuten also unter Rückatmungsbedingungen).

Anschließend entleerten wir den Atemsack durch Ausrollen und füllten ihn in beschriebener Weise erneut auf. Nach Anlegen einer Infusion wurde schrittweise 0,25 mg Rohypnol injiziert, und zwar solange, bis der Patient auf lauten Zuruf eben noch reagierte. Dieser Vorgang nahm ca. 3 - 4 Minuten in Anspruch. Dann wiederholten wir den dargestellten Meßgang. Da die aktive Mitarbeit des Patienten nun nicht mehr gegeben war, mußte das Mundstück von einem Mitarbeiter so fixiert werden, daß die Lippen das ovale Mundstück dicht umschlossen, außerdem lagerten wir zur Freihaltung der Atemwege die HWS in Reklinations-

stellung.

Nach erfolgter Messung wurde das hyperoxische Rückatmungsgas wieder erneuert und nach Gabe von Ketanest (1 mg/kg, aufgerundet bis zur nächsten 25 mg-Marke) der beschriebene Versuchsgang zum drittenmal wiederholt.

3.3.2 Unter Hypoxiebedingung untersuchten wir in derselben Weise, jedoch wurde der Atemsack nicht mit Sauerstoff, sondern mit 20 l Preßluft (21 ml/dl O_2 + N_2) jeweils wieder aufgefüllt. Zu Beginn der Rückatmung befand sich im geschlossenen System also ein normoxisches Gasgemisch, das erst durch Ventilation zunehmend hypoxisch wurde. Dabei sank die O_2-Konzentration auf 13,5 ml/dl ab. Zusätzlich analysierten wir bei 7 Patienten die arteriellen Blutgase. Die Proben wurden während der ersten und am Ende der siebten Minute entnommen. Dazu punktierten wir die linke Arteria radialis.

3.3.3 Messungen unter Normoxiebedingung

Mit dem hierzu veränderten Meßsystem wurde die Raumluftventilation über mehrere Minuten registriert, woraus sich ein Mittelwert für das Atemminutenvolumen ergab. Dann leiteten wir ein 3 ml/dl CO_2-haltiges Normoxiegasgemisch (21 ml/dl Q_2 + N_2 + CO_2) in das System ein und spülten dieses durch. Anschließend wurde der 2-Wegehahn auf den Atemsack umgeschaltet, der sich nun langsam mit dem überschüssigen, noch nicht eingeatmeten Eichgas füllte. Die Gaszufuhr konnte durch das Druckreduzierventil nach Be-

darf geregelt werden. Nach ca. 4 - 5 Minuten erreichte die zunehmende Ventilation ein Plateau. Dann registrierten wir in der Regel über 3 Minuten die inspiratorisch gemessenen Atemvolumina und bildeten daraus einen Mittelwert für das Atemminutenvolumen. Nach Verabreichung von Rohypnol und später Ketanest wiederholten wir die Messungen in gleicher Weise. Auf die Registrierung der exspiratorischen CO_2-Konzentrationen wurde in dieser Versuchsreihe verzichtet, da parallel zu jeder Messung die arteriellen Blutgase analysiert wurden.

3.4 Auswertung der Befunde

Abb. 3: Als Beispiel eine fortlaufend geschriebene CO_2-Kurve unter Rohypnol (1 Vol % = 1 ml/dl).
Die fortlaufend geschriebene Kurve gibt die CO_2-Konzentrationen für jeden Atemzug wieder. Die Schnittpunkte der vorgedrückten horizontalen Linien mit der Ordinate stellen, abhängig von der Schreibgeschwindigkeit, die Zeit und die Schnittpunkte der senkrechten Geraden mit der Abszisse die CO_2-Konzentration in ml/dl dar.

Mit Beginn der Exspiration steigt die CO_2-Konzentration an und fällt mit Einsetzen der Inspiration wieder ab. Werden die Scheitelpunkte mit der geringeren CO_2-Konzentration miteinander verbunden, so ergibt sich eine Kurve, die den ansteigenden CO_2-Gehalt im Rückatmungsgasgemisch darstellt, während die Scheitelpunkte mit der höheren CO_2-Konzentration die Kurve für den endexspiratorischen

Anstieg ergeben.

Die Schreibgeschwindigkeit betrug 30 mm/min, danach beträgt der Abstand zweier waagrechten Geraden 20 sec . Die Schnittpunkte jeder dritten vorgedruckten waagrechten Linie mit den beiden Scheitelpunktkurven ergeben die in- und exspiratorischen CO_2-Konzentrationen am Ende einer vollen Minute. Die zum selben Zeitpunkt abgelesenen Atemvolumina sind parallel dazu notiert, die Differenz zum Vorwert ergibt das Atemminutenvolumen.

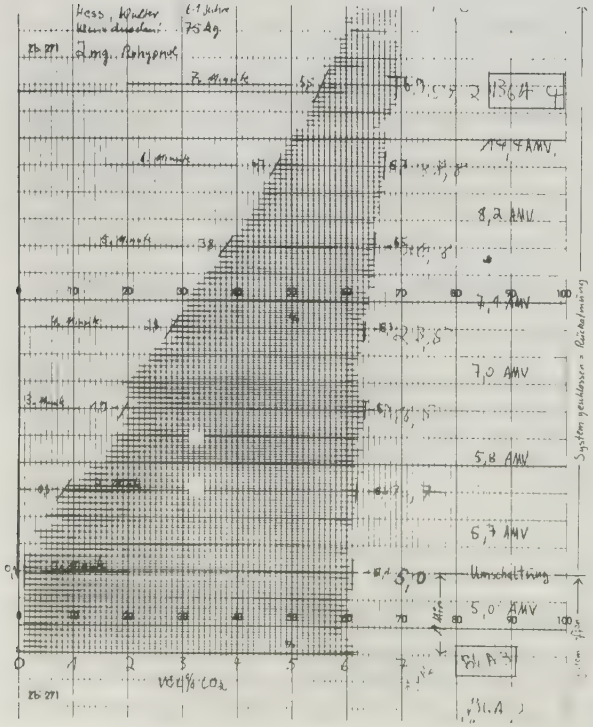

Abb. 3

Sowohl unter Hyper- als auch unter Hypoxiebedingungen ergaben sich für jeden Patienten 3 CO_2-Kurven (ohne Medikamente - unter Rohypnol - unter Rohypnol + Ketanest). Die daraus entnommenen Meßdaten wurden dann einander Tabellarisch zugeordnet und für jeden Meßzeitpunkt Mittelwert und Standardabweichung errechnet. Letzteres gilt auch für die Ergebnisse der Normoxiereihe.

4. E r g e b n i s s e

4.1 Hyperoxiereihe

Wir untersuchten 15 (11 weibliche und 4 männliche) lungengesunde und kardial unauffällige Patienten.
Das durchschnittliche Alter betrug 59 Jahre und das Durchschnittsgewicht 67 kg. Im Mittel injizierten wir 1.44 mg Rohypnol (= 0.021 mg/kg/KG) und 77.5 mg Ketanest (= 1.15 mg/kg/KG).

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (S_x)

	AMV in l/min		ml/dl CO_2 inspiratorisch		ml/dl CO_2 endexspirator.	
min	$\bar{x}$	S_x	$\bar{x}$	S_x	$\bar{x}$	S_x
			ohne Medikamente			
1	5.46	1.644	0.06	0.047	4.59	0.649
2	6.16	2.208	1.15	0.497	4.91	2.728
3	6.49	1.916	1.72	0.634	5.05	0.678
4	7.43	2.335	2.23	0.7	5.15	0.627
5	8.51	2.618	2.76	0.74	5.27	0.618
6	9.33	2.999	3.26	0.775	5.43	0.596
7	11.39	3.512	3.82	0.815	5.62	0.678

min	$\bar{x}$	S_x	$\bar{x}$	S_x	$\bar{x}$	S_x
			unter Rohypnol			
1	4.11	1.604	0.11	0.093	5.19	0.391
2	4.12	1.508	0.79	0.234	5.41	0.453
3	5.03	2.18	1.29	0.25	5.45	0.494
4	6.77	2.736	1.86	0.461	5.52	0.474
5	7.28	2.588	2.35	0.503	5.61	0.407
6	7.41	3.099	2.95	0.664	5.76	0.387
7	8.71	3.264	3.46	0.707	5.86	0.397
			unter Rohypnol + Ketanest			
1	3.64	1.828	0.08	0.061	5.51	0.409
2	4.16	1.526	1.00	0.378	5.81	0.373
3	4.88	2.116	1.50	0.356	5.79	0.318
4	6.28	3.165	2.04	0.471	5.83	0.302
5	7.58	3.267	2.72	0.588	5.87	0.273
6	8.44	3.348	3.37	0.727	5.99	0.335
7	10.08	4.345	3.95	0.836	6.16	0.341

Die prozentualen Steigerungen der Atemminutenvolumina unter Rückatmungsbedingungen, ausgehend vom Wert der ersten Minute bei Raumluftatmung (= 100 %):

Minuten	1	2	3	4	5	6	7	
ohne Medikamente	100	113	119	136	156	171	209	%
unter Rohypnol	100	100	122	165	177	180	211	%
unter Rohypnol + Ketanest	100	114	134	172	208	231	275	%

Die prozentualen Verhältnisse gegenüber dem Kontrollwert in wachem Zustand mit Ablauf jeder Minute:

Minuten	1	2	3	4	5	6	7	
ohne Medikamente	100	100	100	100	100	100	100	%
unter Rohypnol	75	67	78	91	86	79	76	%
unter Rohypnol + Ketanest	67	68	75	85	89	90	88	%

Unter Rohypnol kam es zu einem Abfall des Atemminutenvolumens um 25 % vor Beginn der Rückatmung. Nach Ketanestgabe sank es nochmals um weitere 8 % gegenüber dem Kontrollwert in wachem Zustand ab. Der Mittelwert des AMV ohne Medikamenteneinfluß erhöhte sich nach 6 Rückatmungsminuten auf 209 % seines Ausgangswertes und reicherte das Gas im geschlossenen System auf 3,8 ml/dl CO_2 an. Unter Rohypnol steigerte sich das AMV auf 211 % bei einer CO_2-Anreicherung auf 3,5 ml/dl. Nach Ketanest-Gabe waren es 275 % gegenüber dem Ausgangswert. Die CO_2-Anreicherung betrug 4 ml/dl. Ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung ist, daß sich die prozentualen Verhältnisse am Ende der 7.Minute gegenüber der 1. Minute nicht verschlechtert, sondern unter Rohypnol geringfügig um 1 % und unter Rohypnol + Ketanest um 21 % verbessert haben.

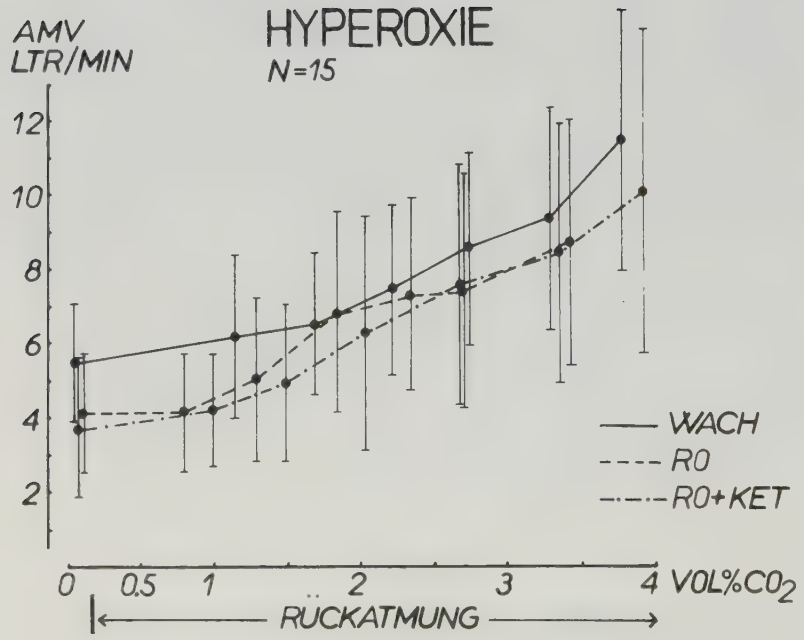

Abbildung 4

Beziehung zwischen inspiratorischer Kohlendioxydkonzentration und Atemminutenvolumen unter Hyperoxiebedingung. Gemessen wurde insgesamt 7 Minuten, davon 6 Minuten unter Rückatmungsbedingungen. Die fetten Punkte stellen die ermittelten Meßwerte am Ende einer vollen Minute dar (1 Vol % = 1 ml/dl).

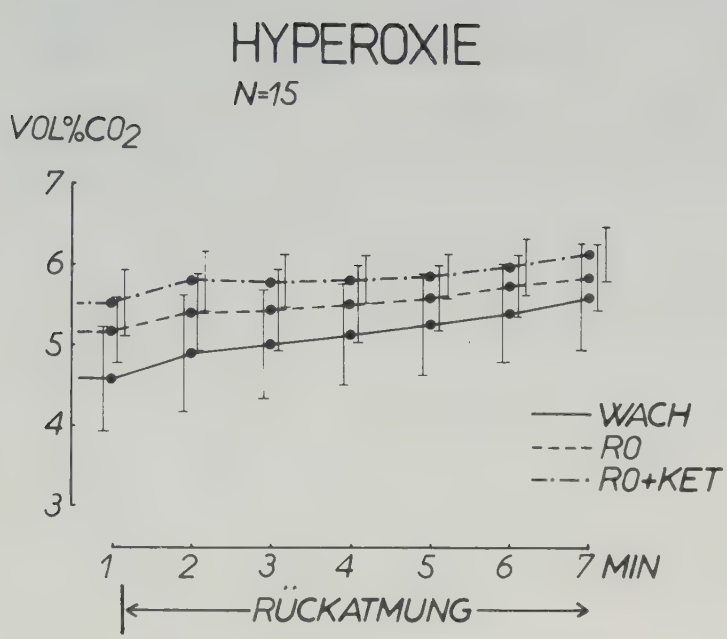

Abbildung 5

Endexspiratorische Kohlendioxydkonzentration jeweils am Ende einer vollen Minute. Zweite bis siebte Minute unter Rückatmungsbedingungen. Aus graphischen Gründen sind die Standardabweichungen seitlich versetzt aufgezeichnet. (1 Vol % = 1 ml/dl)

Die endexspiratorischen CO_2-Konzentrationen (Abb. 5) verhalten sich entsprechend den Ventilationsverhältnissen. Unter Rohypnol stieg die CO_2-Konzentration vor Beginn der Rückatmung (1.Minutenwert) von 4.59 ml/dl (ohne Medikamente) auf 5.19 ml/dl (= 113 %) an. Der vergleichbare Wert nach Ketanestapplikation war 5.51 ml/dl, dies sind 120 % des Ausgangswertes im wachen Zustand. Nach

6 Rückatmungsminuten (7.Minutenwert) war die CO_2-Konzentration im Versuchsgang ohne Medikamente auf 5.62 ml/dl angestiegen. Nach Rohypnolgabe betrug der vergleichbare Wert 5.86 ml/dl (= 104 %) und nach zusätzlicher Ketanestinjektion 6.16 ml/dl (= 110 %). Die prozentuale Erhöhung der endexspiratorischen CO_2-Konzentrationen unter den Medikamenten ist also am Ende der Rückatmungsversuche deutlich geringer geworden.

Statistik

Bei der Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und inspiratorischer CO_2-Konzentration (Abb. 6) handelt es sich um 2 Variablen, die gegenseitig voneinander abhängig sind. Einerseits ruft inspiratorisch vorgegebenes CO_2 erhöhte Atemminutenvolumina hervor, andererseits wird dadurch das Rückatmungsgemisch schneller mit CO_2 angereichert. Um diese Abhängigkeit formal-rechnerisch beschreiben zu wollen, wendeten wir die Regressionsanalyse an (11). Dabei wird versucht, eine (Regressions-) Gerade zu finden, zu der die einzelnen Meßpunkte minimalste vertikale Abstände haben. Diese Gerade hat die bekannte Gleichung $y = a + bx$. Auf diese Weise ist es möglich, die Vielzahl der Daten eines Versuchsgangs durch den Ordinatenabbruch (a) und die Steigung (b) zu charakterisieren und mit einem anderen zu vergleichen.

Folgende Regressionsgeraden wurden errechnet (Abb. 6):

ohne Medikamente	$y = 4.396 + 1.600\ x$	(A)
unter Rohypnol	$y = 3.354 + 1.541\ x$	(B)
unter Rohypnol + Ketanest	$y = 2.641 + 1.808\ x$	(C)

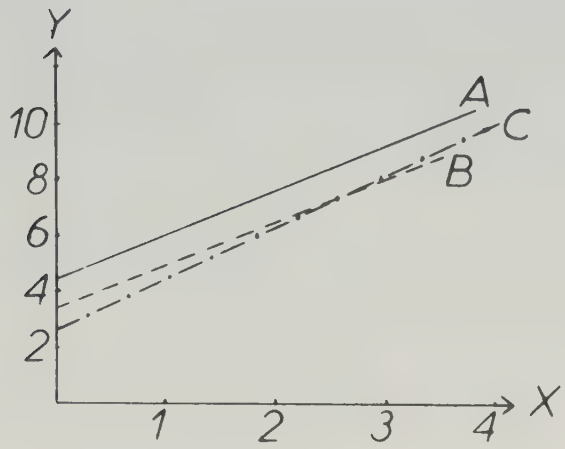

Abbildung 6
Regressionsgeraden

Auf die errechneten Regressionsgeraden werden 3 Tests angewendet.

Test auf Steigung = 0: Dabei wird die Gerade $y = a+bx$ mit der Geraden $y = a + 0x = a$ verglichen. Besteht ein Unterschied, drückt er sich in $p < 0,05$ aus ($p < 0,05$ bedeutet, daß eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % angenommen werden kann).

Test auf Linearität: An Hand der Daten eines jeweiligen Meßpunktes wird untersucht, inwieweit sich diese mit der

errechneten Regressionsgeraden in Bezug auf Linearität im Einklang befinden. Eine weitgehende Linearität würde sich in $p < 0.05$ ausdrücken.

Test auf Gleichheit der Achsenabbrüche: Dabei werden die Schnittpunkte der Regressionsgeraden mit der Ordinate statistisch verglichen. Ein gesicherter Unterschied drückt sich in $p < 0.05$ aus. Im vorliegenden Falle prüft dieser Test, ob es nach Gabe der Medikamente zu einer statistisch gesicherten Rechtsverschiebung kommt.

Der Anstieg der Atemminutenvolumina unter Rückatmungsbedingungen ist bei allen 3 Versuchsgängen statistisch signifikant (Test auf Steigung = 0 : $p < 0.001$), jedoch verläuft er nicht linear (Test auf Linearität: $p > 0.25$). Der Test auf Gleichheit der Achsenabbrüche zeigt, daß sich die Kurve ohne Medikamente von der unter Rohypnol signifikant unterscheidet ($p < 0.002$), ebenso von der unter Rohypnol + Ketanest ($p < 0.001$). Der Unterschied zwischen den Medikamentenkurven ist statistisch noch wahrscheinlich ($p < 0.043$).

Der Anstieg der endexspiratorischen CO_2-Konzentration unter Rückatmungsbedingungen (Abb. 5) ist bei allen 3 Versuchsgängen mit $p < 0.001$ signifikant. Mit $p < 0.001$ unterscheiden sich alle 3 Kurven deutlich voneinander.

4.2 Hypoxiereihe

4.2.1 Antwortkurven

Wir untersuchten ebenfalls 15 (11 weibliche und 4 männ-

liche) lungengesunde und kardial unauffällige Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre, das Durchschnittsgewicht 69 kg. Im Mittel erhielten die Patienten 1.94 mg Rohypnol (= 0.028 mg/kg/KG) und 77.1 mg Ketanest (= 1.12 mg/kg/KG).

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (Sx)

	AMV in l/min		ml/dl CO_2 inspiratorisch		ml/dl CO_2 endexspirat.	
min	$\bar{x}$	Sx	$\bar{x}$	Sx	$\bar{x}$	Sx
			ohne Medikamente			
1	5.97	2.001	0.06	0.073	4.85	4.07
2	7.03	2.505	1.03	0.255	4.97	0.428
3	7.40	2.425	1.73	0.392	5.08	0.39
4	8.19	2.258	2.39	0.551	5.21	0.426
5	9.18	2.933	3.13	0.689	3.35	0.463
6	10.63	3.126	3.81	0.741	5.53	0.552
7	13.60	3.707	4.49	0.781	5.73	0.579
			unter Rohypnol			
1	4.99	1.524	0.18	0.132	5.34	0.503
2	5.44	1.309	0.93	0.299	5.47	0.506
3	6.17	1.933	1.55	0.329	5.61	0.508
4	6.68	1.93	2.01	0.472	5.67	0.506
5	6.83	2.191	2.68	0.646	5.77	0.624
6	8.43	2.865	3.15	0.777	5.90	0.66
7	10.31	3.467	3.79	0.861	6.06	0.677
			unter Rohypnol + Ketanest			
1	4.49	1.116	0.16	0.087	5.62	0.482
2	4.87	1.478	0.90	0.243	5.74	0.639
3	5.48	1.419	1.45	0.277	5.82	0.695
4	6.11	1.281	1.99	0.398	5.81	0.708
5	694	1.31	2.70	0.516	5.94	0.644

min	$\bar{x}$	Sx	$\bar{x}$	Sx	$\bar{x}$	Sx
6	8.00	1.724	3.35	0.676	6.06	0.636
7	9.32	1.843	3.93	0.748	6.16	0,606

Die prozentuale Steigerung der Atemminutenvolumina unter Rückatmungsbedingungen, ausgehend vom Wert der ersten Minute:

Minuten	1	2	3	4	5	6	7	
ohne Medikamente	100	117	124	137	154	178	228	%
unter Rohypnol	100	109	123	134	137	169	206	%
unter Rohypnol + Ketanest	100	108	122	136	154	178	207	%

Die prozentualen Verhältnisse gegenüber dem Kontrollwert in wachem Zustand mit Ablauf jeder Minute:

Minuten	1	2	3	4	5	6	7	
ohne Medikamente	100	100	100	100	100	100	100	%
unter Rohypnol	84	77	83	81	74	79	76	%
unter Rohypnol + Ketanest	75	69	74	75	76	75	69	%

In dieser Reihe kam es unter Rohypnol vor Beginn der Rückatmung zu einem Abfall des Atemminutenvolumens um 16 %. Nach Ketanestgabe sank es nochmals um weitere 9 % ab. Der Mittelwert des AMV ohne Medikamenteneinfluß erhöhte sich nach 6 Rückatmungsminuten auf 228 % gegenüber dem Ausgangswert in der ersten Minute, dabei wurden im geschlossenen System 4.5 ml/dl CO_2 angereichert. Unter Rohypnol steigerte sich das AMV auf 206 % bei einer CO_2-Anreicherung auf 3.8 ml/dl. Nach Ketanestgabe waren es 207 % gegenüber dem Wert nach der ersten Minute. Die CO_2-Anreicherung betrug 3.9 ml/dl. Am Ende der 7.Minute wurden unter Rohypnol 76 % und unter der Kombination

Rohypnol/Ketanest 69 % des Atemminutenvolumens ohne Medikamenteneinfluß gemessen. Unter Hypoxiebedingung haben sich also die prozentualen Verhältnisse der Atemvolumina am Ende der 7. Minute gegenüber der 1. Minute etwas verschlechtert (unter Rohypnol um -,8 % und unter Rohypnol +

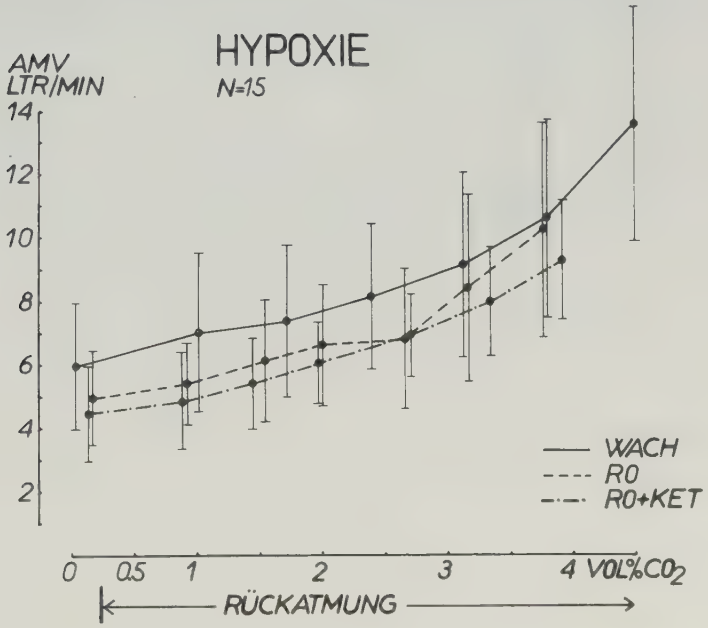

Abbildung 7: Beziehung zwischen inspiratorischer Kohlendioxydkonzentration und Atemminutenvolumen unter Hypoxiebedingung. Gemessen wurde insgesamt 7 Minuten, davon 6 Minuten unter Rückatmungsbedingungen. Die fetten Punkte stellen die ermittelten Meßwerte am Ende einer vollen Minute dar (1 Vol % = 1 ml/dl).

Dies ist aber mit Sicherheit darauf zurückzuführen, daß der Atemantrieb im Versuchsgang ohne Medikamente gegen Ende eine starke Steigerung erfahren hat (Abb. 7), da hier nun zusätzlich der Sauerstoffmangelantrieb zur Geltung kam, während unter Rohypnol und unter Rohypnol/Ketanest auf Grund der von vornherein niedrigeren Atemminutenvolumina weniger Sauerstoff dem geschlossenen System entnommen wurde, so daß der O_2-Mangelantrieb noch nicht zum Tragen kam.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache blieb auch unter Hypoxiebedingung die volle Funktionsfähigkeit des Atemzentrums erhalten, wenngleich auch hier der Schwellenwert für die CO_2-Empfindlichkeit erhöht war.

Die endexspiratorischen CO_2-Konzentrationen (Abb. 8) verhielten sich entsprechend den Ventilationsverhältnissen. Vergleicht man die Werte der 1. Minute, so fanden wir im wachen Zustand 4.85 ml/dl CO_2, unter Rohypnol 5.35 ml/dl (= 110 %) und nach Ketanestinjektion 5.62 ml/dl (= 116 %). Am Ende des Versuchsganges (7.Minute) war das CO_2 ohne Medikamenteneinfluß auf 5.73 ml/dl (= 118 %) angestiegen. Unter Rohypnol war der vergleichbare Wert 6.06 ml/dl (= 113 % bzw. 106 % gegenüber dem Wachwert) und nach Ketanestapplikation 6.16 ml/dl (= 110 % bzw. 108 % gegenüber dem entsprechenden Wachwert). Auch diese Zahlen beweisen, daß das Atemzentrum

voll ansprechbar geblieben ist.

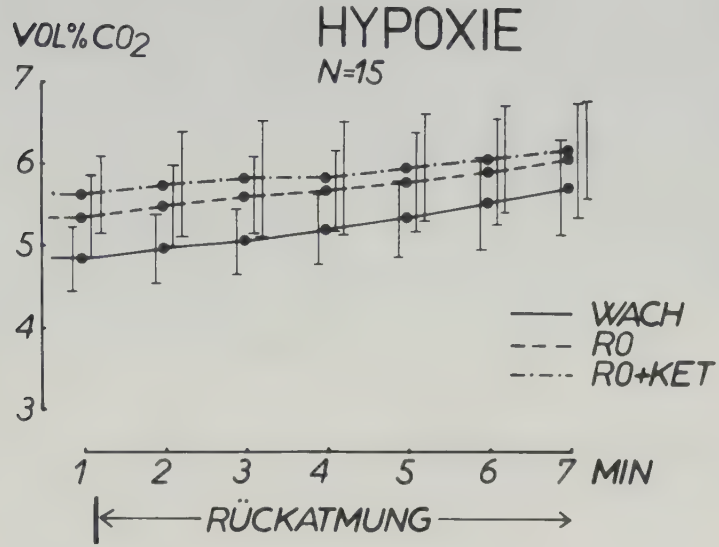

Abbildung 8: Endexspiratorische Kohlendioxydkonzentration jeweils am Ende einer vollen Minute. Zweite bis 7. Minute unter Rückatmungsbedingungen. Aus graphischen Gründen sind die Standardabweichungen seitlich versetzt aufgezeichnet (1 Vol % = 1 ml/dl).

Statistik

Bei den Untersuchungen unter Hypoxiebedingung verwendeten wir ebenfalls die Regressionsanalyse.

Die Formeln der Regressionsgeraden (Abb. 9):

ohne Medikamente	$y = 4.642 + 1.771\ x$	(A)
unter Rohypnol	$y = 3.706 + 1.543\ x$	(B)
Rohypnol + Ketanest	$y = 3.999 + 1.190\ x$	(C)

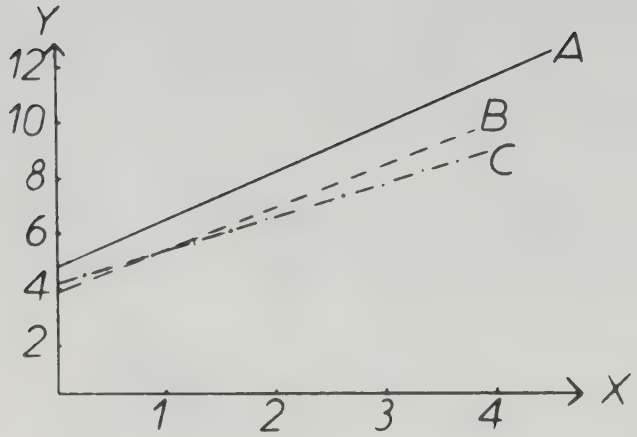

Abbildung 9: Regressionsgeraden

Der Anstieg der Atemminutenvolumina ist bei allen 3 Kurven hoch signifikant (Test auf Steigung = 0 : $p < 0.001$), jedoch verläuft er nicht linear (Test auf Linearität : $p < 0.25$). Der Test auf Gleichheit der Achsenabbrüche zeigt, daß sich die Kurve ohne Medikamente von der unter Rohypnol signifikant unterscheidet ($p < 0.002$), ebenso von der nach Ketanestgabe ($p < 0.022$). Im Vergleich zu den Untersuchungen in Hyperoxie kann ein Unterschied zwischen den beiden Medikamentenkurven statistisch nicht gesichert werden ($p > 0.216$).

Der Anstieg der endexspiratorischen CO_2-Konzentration unter Rückatmungsbedingungen (Abb. 8) ist bei den 3 Versuchsgängen hochsignifikant ($p < 0.001$). Mit $p < 0.001$ unterscheiden sich alle 3 Kurven deutlich voneinander.

4.2.2 Blutgasanalysen (ALV-Gascheck 937)

Parallel zu den Untersuchungen in Hypoxie nahmen wir von 7 Patienten Blutproben aus der linken Arteria radialis, und zwar jeweils während der 1. Minute und am Ende der Rückatmung (7.Minute). Das Durchschnittsalter dieser 7 Patienten betrug 51 Jahre, das Durchschnittsgewicht 72 kg. Im Mittel verabreichten wir 2.17 mg Rohypnol (= 0.03 mg/kg/KG) und 79.3 mg Ketanest (= 1.1 mg/kg/KG).

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (Sx):

PO_2 und PCO_2 in mmHg, bzw in Klammern kPa

			$\bar{x}$		Sx
ohne Medikamente		PO_2	88.43	(11.76)	19.031
	1. min	PCO_2	35.77	(4.76)	2.525
		pH	7.434		0.0248
		PO_2	90.67	(12.06)	26.528
	7. min	PCO_2	37.80	(5.03)	7.701
		pH	7.407		0.0231
Rohypnol		PO_2	65.70	(8.74)	16.006
	1. min	PCO_2	38.80	(5.16)	3.882
		pH	7.414		0.0221
		PO_2	72.17	(9.60)	17.221
	7. min	PCO_2	41.39	(5.50)	7.149
		pH	7.396		0.037
Rohypnol + Ketanest		PO_2	56.12	(7.46)	12.16
	1. min	PCO_2	42.55	(5.66)	3.038
		pH	7.386		0.018
		PO_2	68.05	(9.05)	14.653
	7. min	PCO_2	46.12	(6.13)	3.072
		pH	7.354		0.016

Die prozentualen Veränderungen gegenüber den Werten ohne Medikamenteneinfluß:

		ohne	Rohypnol	Rohypnol + Ketanest		n	S/nS
1.Analyse (1. min)	PO_2	100	74	63	%	7	S
	PCO_2	100	108	119	%	7	S
	pH					7	S
2.Analyse (am Ende der Rückatmung)	PO_2	100	80	75	%	7	S
	PCO_2	100	109	122	%	7	S
	pH					7	S

Der prozentuale Vergleich zwischen 1. und 7. Minute (Ventilation von Raumluft und nach 6 Minuten Rückatmung)

		1.min	7.min		n	S/nS
ohne Medikamente	PO_2	100	103	%	7	S
	PCO_2	100	106	%	7	S
	pH				7	S
Rohypnol	PO_2	100	110	%	7	S
	PCO_2	100	107	%	7	S
	pH				7	S
Rohypnol + Ketanest	PO_2	100	121	%	7	S
	PCO_2	100	108	%	7	S
	pH				7	S

Das Atemminutenvolumen steigerte sich bei den Untersuchungen ohne Medikamente unter Rückatmung auf 228 %, die arterielle Sauerstoffspannung erhöhte sich jedoch nur um 3 %. Diese scheinbare Diskrepanz ist dem hypoxischen Milieu zuzuschreiben. Die PO_2-Erhöhung unter Rohypnol

betrug 6 mmHg (0.8 kPa) (= + 10 %), unter Rohypnol + Ketanest 12 mmHg (= 1.6 kPa) (= + 21 %). Unter Rohypnoleinfluß sank die O_2-Spannung bei 0.03 ml/dl CO_2 (1.Analyse in der 1. Minute) von 88.4 (= 11.76 kPa) auf 65.7 mmHg (= 8.74 kPa) ab (= -26 %).

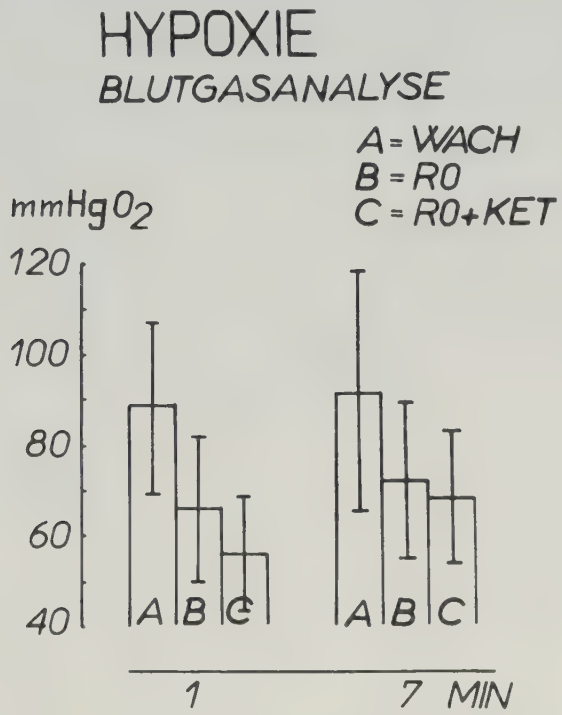

Abbildung 10: Arterielle Sauerstoffspannung vor und am Ende der Rückatmung (1 mmHg = 0.133 kPa)

Nach zusätzlicher Gabe von Ketanest wurden 56.1 mmHg (= 7.46 kPa) (= -37 %) gegenüber dem Ausgangswert (im wachen Zustand) gemessen (Abb. 10). Der niedrigste Einzelwert in diesem Kollektiv war 41.3 mmHg (=5.5 kPa). Ange-

sichts dieser Werte ist eine Spontanatmung ohne Sauerstoffzuführung (Sonde oder Maske) nicht durchführbar.

Die arterielle CO_2-Spannung betrug bei Inhalation atmosphärischer Luft (1. Analyse in der 1. Minute) 35.8 mmHg (= 4.76 kPa), unter Rohypnol stieg sie auf 38.8 mmHg (= 5.16 kPa) (= +8 %) und nach Ketanestgabe auf 42.6 mmHg (= 5.67 kPa) (= +19 %) an. Nach 6 Rückatmungsminuten erhöhten sich die Partialdrücke um 6/7 und 8 % gegenüber der jeweiligen 1. Analyse. Entsprechend den Veränderungen der Atemminutenvolumina und der daraus resultierenden Erhöhung der CO_2-Spannung verhalten sich die pH-Werte (siehe Abb. 11).

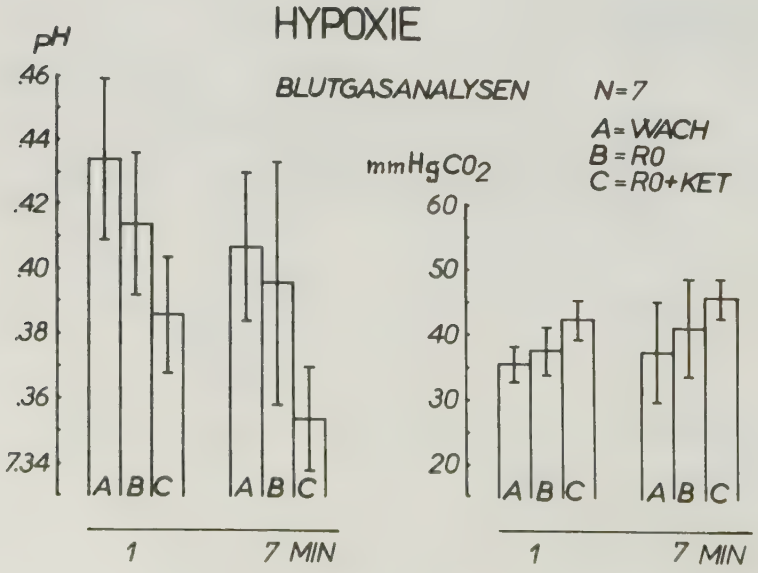

Abbildung 11: pH und arterielle CO_2-Spannung vor und am Ende der Rückatmung (1 mmHg = 0.133 kPa)

Statistik

Sämtliche Veränderungen, sowohl innerhalb jeder Analyse als auch zwischen 1. und 7. Minute (= 6. Rückatmungsminute) waren mit $p < 0.001$ signifikant (S).

Es ist hervorzuheben, daß dies auch für die Unterschiede zwischen den Messungen unter Rohypnol und Rohypnol + Ketanest gilt.

4.3 Normoxiereihe

Wir untersuchten 5 (3 weibliche und 2 männliche) lungengesunde und kardial unauffällige Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 45 Jahre, das Durchschnittsgewicht 69 kg. Im Mittel verabreichten wir 1.68 mg Rohypnol (= 0.025 mg/kg/KG) und 75 mg Ketanest (= 1.1 mg/kg/KG).

Im Unterschied zu den vorangegangenen Messungen boten wir den Patienten nach den Untersuchungen in atmosphärischer Luft ein normoxisches Gasgemisch mit einem konstanten CO_2-Gehalt von 3 ml/dl an. Im steady state registrierten wir das Atemminutenvolumen und analysierten die Blutgase.

Messungen in atmosphärischer Luft:

PO_2 und PCO_2 in mmHg, bzw. in Klammern kPa, AMV in l/min.

		Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung Sx	%	gepaarter t-Test n	p	S/nS
ohne Medikamente	AMV	5.93	1.031	100			
	PO_2	89.02 (11.84)	12.311	100			
	PCO_2	36.74 (4.89)	2.126	100			
	pH	7.388	0.029				
Rohypnol	AMV	5.33	1.743	89	5	0.338	nS
	PO_2	80.48 (10.70)	8.469	90	5	0.243	nS
	PCO_2	40.88 (5.44)	3.685	111	5	0.015	S
	pH	7.375	0.023		5	0.451	nS
Rohypnol + Ketanest	AMV	4.71	0.936	79	5	0.05	S
	PO_2	77.98 (10.73)	11.914	88	5	0.336	nS
	PCO_2	44.1 (5.87)	5.417	120	5	0.051	nS
	pH	7.347	0.034		5	0.022	S

Messungen in normoxischem Gasgemisch mit 3 ml/dl CO_2:

PO_2 und PCO_2 in mmHg, bzw. in Klammern kPa, AMV in l/min.

ohne Medikamente	AMV	11.45	0.890	100			
	PO_2	101.24 (13.46)	11.826	100			
	PCO_2	40.72 (5.42)	0.826	100			
	pH	7.363	0.036				
Rohypnol	AMV	9.92	1.616	86	5	0.094	nS
	PO_2	100.26 (13.33)	12.45	99	5	0.870	nS
	PCO_2	44.04 (5.86)	1.935	108	5	0.003	S
	pH	7.336	0.034		5	0.027	S
Rohypnol + Ketanest	AMV	9.72	0.755	85	5	0.02	S
	PO_2	100.63 (13.38)	5.052	99	5	0.751	nS
	PCO_2	43.9 (5.84)	1.706	108	5	0.074	nS
	pH	7.342	0.045		5	0.49	nS

Prozente und p-Werte beziehen sich auf den jeweiligen Kontrollwert (ohne Medikamente) bei gleicher inspiratorischer Gaszusammensetzung.

Prozentualer Vergleich zwischen 0.03 ml/dl und 3 ml/dl inspiratorischer CO_2-Konzentration und statistische Überprüfung der zugehörigen Mittelwerte:

		0.03 ml/dl %	3 ml/dl CO_2 %	n	p	S/nS
ohne Medikamente	AMV	100	193	5	0.001	S
	PO_2	100	114	5	0.004	S
	PCO_2	100	111	5	0.017	S
	pH			5	0.079	nS
Rohypnol	AMV	100	187	5	0.003	S
	PO_2	100	125	5	0.057	nS
	PCO_2	100	108	5	0.125	nS
	pH			5	0.163	nS
Rohypnol + Ketanest	AMV	100	206	5	0.001	S
	PO_2	100	129	5	0.039	S
	PCO_2	100	100	5	0.834	nS
	pH			5	0.842	nS

Abbildung 12: Bei den untersuchten Patienten kam es in atmosphärischer Luft zu einem Abfall des Atemminutenvolumens unter Rohypnol um 11 %, der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Nach Ketanestgabe sank das AMV um weitere 10 %. Dieser Unterschied zum Kontrollwert im wachen Zustand war mit $p < 0.05$ noch wahrscheinlich. Die Atemminutenvolumensteigerung nach inspiratorischer Vorgabe von 3 ml/dl CO_2 war für jede Meßreihe hoch signifikant. Sie betrug im wachen Zustand 193 %,

unter Rohypnol 187 % und nach zusätzlicher Ketanestgabe 206 % des jeweiligen Ausgangswertes bei 0.03 ml/dl CO_2. Auch bei 3 ml/dl CO_2 konnte statistisch kein Unterschied zwischen dem Mittelwert ohne Medikamente und dem unter Rohypnol gesichert werden, mit $p < 0.02$ wohl aber zwischen "ohne" und Rohypnol + Ketanest. Ebenso wie bei 0.03 ml/dl CO_2 war der Unterschied zwischen Rohypnol und der Kombination mit Ketanest nicht signifikant.

Abbildung 13: Ohne Medikamente betrug die O_2-Spannung bei Inhalation atmosphärischer Luft 89 mmHg (= 11.84 kPa), unter Rohypnol sank sie um 10 % auf 80.5 mmHg (= 10.7 kPa) und nach Ketanestinjektion um weitere 2 % auf 78 mmHg (= 10.73 kPa) ab. Wegen der relativ großen Streubreiten ergab die statistische Überprüfung keine Signifikanz. Die durch 3 ml/dl CO_2 bedingte Hyperventilation brachte für alle 3 Meßreihen eine Erhöhung der CO_2-Spannung auf ca. 100 mmHg (= 13.3 kPa), die mit Ausnahme des Rohypnolwertes statistisch signifikant war. Der Vergleich der 3 Mittelwerte nach inspiratorischer Vorgabe von 3 ml/dl CO_2 ergab keine Signifikanz.

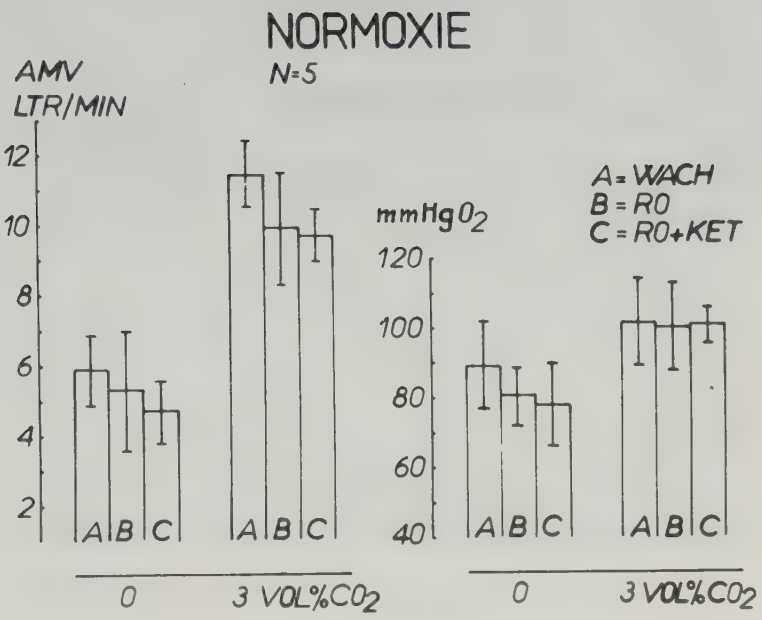

Abb. 12 Abb. 13

Abb. 12 : Atemminutenvolumen nach Inhalation von atmosphärischer Luft und normoxischem Gasgemisch, angereichert mit 3 ml/dl Kohlendioxyd (1 Vol % = 1 ml/dl).

Abb. 13 : Arterielle Sauerstoffspannung nach Inhalation von atmosphärischer Luft und normoxischem Gasgemisch, angereichert mit 3 ml/dl Kohlendioxyd (1 Vol % = 1 ml/dl).

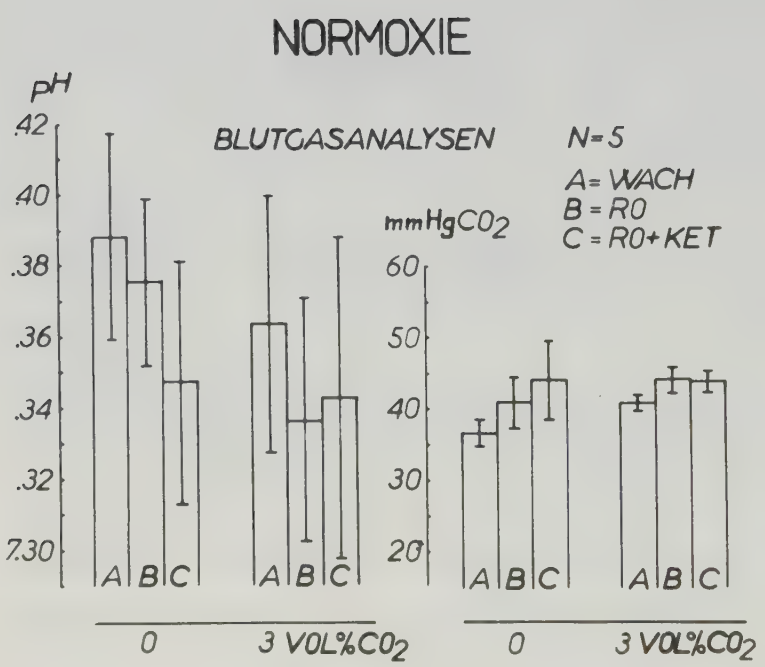

Abb. 14

Abb. 15

Abb. 14 : pH nach Inhalation von atmosphärischer Luft und normoxischem Gasgemisch, angereichert mit 3 ml/dl Kohlendioxyd (1 Vol % = 1 ml/dl).

Abb. 15 : Arterielle Kohlendioxydspannung nach Inhalation von atmosphärischer Luft und normoxischem Gasgemisch, angereichert mit 3 ml/dl Kohlendioxyd (1 mmHg = 0.133 kPa - 1 Vol % = 1 ml/dl).

(Abb. 15) Erwartungsgemäß stieg die arterielle CO_2-Spannung unter den Medikamenten an. Bei 0.03 ml/dl CO_2-Gehalt im Inspirationsgas fanden wir arteriell 36.7 mmHg (= 4.89 kPa) CO_2. Unter dem Einfluß von Rohypnol stieg es um 11 % auf 40.9 mmHg (= 5.44 kPa) und nach Ketanestgabe um weitere 9 % gegenüber dem Ausgangswert ohne Medikamenteneinfluß auf 44.1 mmHg (= 5.87 kPa) an. Diese Steigerungen waren gegenüber dem Ausgangswert signifikant. Die beiden Medikamentenwerte unterschieden sich statistisch nicht. Bei Inhalation von 3 ml/dl CO_2-haltigem normoxischen Gasgemisch stieg die arterielle CO_2-Spannung im Wachzustand auf 40.7 mmHg (= 5.42 kPa), unter Rohypnol auf 44 mmHg (= 5.86 kPa) und nach zusätzlich verabreichtem Ketanest auf 43.9 mmHg (= 5.84 kPa). Eine Signifikanz für den Anstieg ergab sich nur für den Wachwert. Unter der inspiratorischen Vorgabe von 3 ml/dl CO_2 unterschied sich der mittlere Kontrollwert ("ohne Medikamente") vom Mittelwert unter Rohypnol signifikant. Der Vergleich Kontrolle-Rohypnol + Ketanest und Rohypnol - Rohypnol + Ketanest erbrachte keinen Unterschied ($p > 0.7$).

(Abb. 14) Bei Ventilation atmosphärischer Luft ergab sich ein mittlerer pH von 7.388 im arteriellen Blut der nicht medikamentös behandelten Patienten. Unter Rohypnol fiel es im Mittel auf 7.375. Nach Ketanestinjektion wurde das Milieu noch saurer, es fand sich ein pH von 7.347.Die jeweiligen Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auf Grund der relativ großen Streubreiten waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Meßergebnissen auch nach

inspiratorischer Vorgabe von 3 ml/dl CO_2 nicht signifikant.

4.4 Vergleichende Statistik und Altersgruppen

Um ein möglichst großes Kollektiv auswerten zu können, haben wir zunächst untersucht, ob sich die Daten unter Hypoxie- von denen unter Hyperoxiebedingungen überhaupt statistisch unterscheiden. Mit $p > 0.387$ für den Achsenabbruch und $p > 0.461$ für die Steigung unterschieden sich die Regressionsgeraden ohne Medikamenteneinfluß nicht. Dasselbe gilt für die Regressionsgeraden unter dem Einfluß von Rohypnol (Achsenabbruch : $p > 0.228$, Steigung : $p > 0.995$). Die Regressionsgeraden der Werte unter Rohypnol + Ketanest unterschieden sich sowohl in Bezug auf den Achsenabbruch ($p < 0.001$) als auch auf die Steigung ($p < 0.008$) signifikant.

Auf der Basis von 30 Patienten (Hypo- und Hyperoxiereihe) zeigte sich bei den Untersuchungen ohne Medikamenteneinfluß und unter Rohypnol kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bis 55 Jahre und über 56 Jahre. Diese Alterseinteilung wurde gewählt, um annähernd gleichstarke Kollektive vergleichen zu können. ($p > 0.779$ sowohl bezüglich Achsenabbruch als auch Steigung) Auf die Regressionsgeraden unter Rohypnol + Ketanest war dieser Altersvergleich nicht anwendbar, da sich diese unter den verschiedenen Versuchsbedingungen (Hyper- und Hypoxie) signifikant unterschieden und auf der Basis von jeweils 15 Patienten keine

vergleichbaren Kollektive zustandegekommen wären. Sowohl in der Hyper- als auch in der Hypoxiereihe waren die Meßergebnisse mit Ablauf der 1. Minute (vor Umschaltung auf Rückatmung) unter gleichen Bedingungen ermittelt worden, nämlich bei Inhalation atmosphärischer Luft.

Bei allen 30 gemessenen Patienten verringerte sich dabei das Atemminutenvolumen nach Rohypnolgabe in der 1. Minute im Mittel von 5.72 l/min auf 4.55 l/min (= -20 %). Mit $p < 0.001$ war diese Veränderung signifikant. Unter Rohypnol + Ketanest sank es im Mittel auf 4.06 l/min (= -29 %) gegenüber dem Ausgangswert im wachen Zustand ab. Auch diese Veränderung war mit $p < 0.001$ signifikant. Der Unterschied zwischen Rohypnol und Rohypnol + Ketanest konnte statistisch nicht gesichert werden ($p > 0.108$). Auch die endexspiratorischen CO_2-Werte erfuhren eine signifikante Veränderung. So stieg unter Rohypnol das CO_2 von 4.72 ml/dl (ohne Medikamente) auf 5.23 ml/dl und nach zusätzlicher Ketanestgabe auf 5.57 ml/dl an. Die letztgenannte Erhöhung war auch gegenüber dem Rohypnol-Wert mit $p < 0.002$ signifikant.

Die genannten Atemminutenvolumina-Veränderungen schlüsselten wir ebenfalls nach Altersgruppen auf : bis 45 Jahre, 46 - 60 Jahre und über 61 Jahre. Mit dieser Einteilung wurden annähernd gleiche Kollektive erzielt. Es ergab sich jedoch in keinem Falle ein signifikanter Unterschied.

5. Diskussion

5.1 Eigene Ergebnisse

Bei Inhalation atmosphärischer Luft (F_IO_2 = 0.21, F_ICO_2 = 0) fand sich bei 30 Patienten nach Rohypnolgabe ein signifikanter Abfall des Atemminutenvolumenmittelwertes um 20 %. Nach unseren Untersuchungen scheint sich dieser Effekt nach zusätzlicher Ketanestgabe noch zu verstärken, was allerdings statistisch nicht gesichert werden konnte. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse findet sich eine weite Streuung. Der maximale Abfall des Atemminutenvolumens unter Rohypnol fand sich bei einem 75-jährigen Patienten mit -64 %. Nach 6 Minuten Rückatmung bestand noch ein Unterschied von -61 % gegenüber dem Kontrollwert ohne Medikamente. In diesem Falle jedoch verstärkte sich die Atemdepression nach zusätzlicher Ketanestgabe nicht, nach der 1. Minute registrierten wir nur -42 % und nach 6 Rückatmungsminuten noch -27 % gegenüber dem Kontrollwert.

Der niedrigste arterielle O_2-Wert mit 41.3 mmHg (= 5.49 kPa) fand sich bei einer 51-jährigen Patientin nach der Ketanestinjektion. Nach alleiniger Rohypnolgabe war er auf 54.3 mmHg (= 7.22 kPa) abgesunken. Der Ausgangswert betrug 97 mmHg (= 12.9 kPa). Die rückatmungsbedingte Hyperventilation erbrachte jedoch relativ befriedigende Werte (80.7 mmHg) (= 10.73 kPa) unter Rohypnol und 72.7 mmHg (= 9.67 kPa) nach zusätzlicher Keta-

nestgabe, jeweils nach 6 Rückatmungsminuten). Dabei ist zu bedenken, daß die Rückatmung unter Hypoxiebedingung durchgeführt wurde. Bei 3 der 7 blutgasanalytisch untersuchten Patienten der Hypoxiereihe lag der arterielle O_2-Partialdruck bei Inhalation atmosphärischer Luft nach Medikamentengabe unter 50 mmHg (= 6.65 kPa). Angesichts der signifikant erniedrigten Mittelwerte 1 Minute nach Medikamentengabe (nach Rohypnol 65.71 mmHg (= 8.74 kPa) und nach zusätzlicher Ketanestgabe 56.12 mmHg (= 7.46 kPa) gegenüber einem Kontrollwert von 88.43 mmHg (= 11.76 kPa) ist die zusätzliche Sauerstoffzuführung (Sonde oder Maske) absolut erforderlich. Es ist auch damit zu rechnen, daß einige Patienten beatmet werden müssen. Die arteriellen CO_2-Werte waren mit 38.8 mmHg (= 5.16 kPa) nach Rohypnol und 42.55 mmHg (= 5.66 kPa) nach Ketanest gegenüber dem Kontrollwert von 35.77 mmHg (= 4.76 kPa) noch tolerierbar. Das durch die Hypoventilation angefallene CO_2 wurde weitgehend abgepuffert.

Die errechneten Regressionsgeraden der CO_2-Antwortkurven zeigen, daß es durch Rohypnol und Ketanest lediglich zu einer Rechtsverschiebung kommt, ohne daß sich die Steilheit wesentlich ändert. Der Grad der Atemdepression nimmt also in dem untersuchten Bereich mit steigenden CO_2-Spannungen nicht zu. Im Atemzentrum erhöht sich lediglich der Schwellenwert für die CO_2-Empfindlichkeit, die Ansprechbarkeit des Atemzentrums bleibt auch mit steigenden CO_2-Partialdrücken erhalten. KOEPCHEN (16) gibt an, daß

eine Steigerung des arteriellen CO_2-Partialdrucks um 1 mmHg eine Ventilationssteigerung von 2.5 - 4.5 l/min hervorruft. Diese Beziehung ist starken individuellen Schwankungen unterworfen. Nach den hier vorgelegten Ergebnissen gilt dies auch unter dem Einfluß von Rohypnol und der Kombination Rohypnol/Ketanest, allerdings mit der Einschränkung, daß der Regulationsmechanismus des Atemzentrums in der Formatia retikularis unter dem Einfluß der verabreichten Medikamente verzögert (= Rechtsverschiebung) einsetzt. Der von KOEPCHEN (16) angegebene Wert ist den CO_2-Antwortkurven unter Rückatmungsbedingung nicht zu entnehmen, da die arterielle Erhöhung des CO_2-Partialdrucks fließend vonstatten geht.

5.2 Vergleich mit fremden Untersuchungen

Im Kapitel "Methodik" wurden die verschiedenen Möglichkeiten zur Erhöhung des arteriellen CO_2-Drucks aufgezählt. Die daraus gewonnenen Antwortkurven haben ihre eigene Charakteristik. Das Problem der Reproduzierbarkeit taucht vor allem bei der Rückatmungsmethode auf. Dosierung der Medikamente, Meßdauer, Gaszusammensetzung und Größe des extrakorporalen Rückatmungsvolumens haben wesentlichen Einfluß auf die Kurvenform. Eine gewisse Standardisierung ist unserer Meinung nach nur durch die Erstellung einer linearen Regression zu erreichen. Die Differenz der Achsenabbrüche und der Anstiege gegenüber der Kontrollgeraden ergibt brauchbare Vergleichsparameter. Leider wird diese Methode jedoch kaum angewendet.

Nachdem sich allgemein in der Anaesthesie die Intubationsnarkosen durchgesetzt haben, glaubte man, auf Spontanatmung, wie sie früher mit Maske und Inhalationsnarkotika gehandhabt wurden, weitgehend verzichten zu können. Mit der Entwicklung moderner, i.v. applizierbarer Anaesthetica, werden Narkosen in Spontanatmung ohne Intubation wieder zunehmend durchgeführt. Sie finden inzwischen überall dort Anwendung, wo auf eine Muskelrelaxation verzichtet werden kann. Üblicherweise wird ein Hypnotikum mit einem Analgetikum kombiniert. Als Vertreter der ersten Gruppe hat Diazepam (Valium) gegenwärtig die größte Bedeutung. CATCHLOVE und KAFER (4) untersuchten dieses Hypnotikum nach der Rückatmungsmethode. Im Gegensatz zu unseren Versuchen dosierten sie nach Körpergewicht, und zwar 0.14 mg/kg. 15 Minuten nach i.v. Gabe fand sich ein Abfall des Atemminutenvolumens um 12 %. Die arterielle O_2-Spannung erniedrigte sich um 7 %. Das CO_2 stieg signifikant um 19 % an. Der Korrelationscoeffizient der beiden Regressionsgeraden (Kontrolle, und nach Valium) war mit 0.96 positiv, das heißt, die beiden Geraden näherten sich leicht. Unter Valium verstärkt sich der Grad der Atemdepression auch bei höheren CO_2-Spannungen nicht. Nach unseren Erfahrungen reicht die angegebene Dosierung jedoch nicht aus, um eine ausreichende Schlafinduktion zu erzielen, vor allem, wenn der Patient nicht prämediziert ist. Es ist zu erwarten, daß mit höherer Dosierung die Atemdepression noch zunimmt.

BENKE, BALOGH und REICH-HILSCHER (1) untersuchten den Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol) auf die Atmung. Die Dosierung richtete sich nach Körpergewicht (0.03 mg/kg). Wenige Minuten nach Applikation sank die arterielle Sauerstoffspannung signifikant um 12 % ab, das CO_2 erhöhte sich um 22 % auf 48.3 mmHg (= 6.42 kPa). Letztere Veränderung war bei unseren Untersuchungen nicht so ausgeprägt. Das ist sicher darauf zurückzuführen, daß unsere Dosierung durchschnittlich 17 % geringer ausfiel. Über die Auswirkung der Atemdepression auf die Ventilation wurden leider nur vage Andeutungen gemacht. So wurde lediglich festgestellt, daß die Atemminutenvolumina bis zu 46 % vermindert waren.

Unsere Ergebnisse über die Wirkung von Rohypnol auf die Ventilation auch unter Rückatmungsbedingungen wurden durch die Untersuchungen von BOSCH (2) im wesentlichen bestätigt.

FREUCHEN und ØSTERGAARD (9) untersuchten 93 Patienten. Intravenös wurden 1 - 2 mg Flunitrazepam verabreicht, die Menge richtete sich nach der Einschlafwirkung. Unmittelbar nach Injektion fand sich ein mittleres Atemminutenvolumen von 2.5 l/min, das sich nach 10 Minuten auf 4 l/min steigerte. Dieser Wert blieb weitere 20 Minuten weitgehend konstant. Postoperativ wurden ca. 5.5 l/min gemessen. Ein prozentualer Vergleich ist leider nicht möglich, da die Autoren keinen prä-Wert angegeben haben. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen waren die Patien-

ten mit Atropin und Pethidine prämediziert, wodurch der atemdepressorische Effekt von Flunitrazepam sicher noch verstärkt wurde (7).

J. VAN DE WALLE et al. (19) gaben 12 erwachsenen Patienten einheitlich 1 mg Flunitrazepam intravenös und analysierten die Blutgase. 3 Minuten nach Injektion fiel der PO_2 von 77 mmHg (= 10.24 kPa) auf 60 mmHg (= 7.98 kPa) ab und stieg in den folgenden 15 Minuten kontinuierlich auf 65 mmHg (= 8.65 kPa) an. Der CO_2-Partialdruck stieg nach der Injektion von 39.5 mmHg (= 5.25 kPa) auf 43.5 mmHg (= 5.79 kPa). Nach weiteren 15 Minuten wurden 41 mmHg (= 5.45 kPa) registriert.

ERHORN (8) untersuchte die Wirkung von Ethrane auf das Atemminutenvolumen ebenfalls in Spontanatmung. 30 Minuten nach Narkosebeginn fand er eine Reduktion um 17 % bei einer Ethranekonzentration zwischen 1.5 und 3.5 ml/dl. Dabei stieg die arterielle CO_2-Spannung auf 47.1 mmHg (= 6.26 kPa) an.

Nach zusätzlicher Ketaminegabe bei Vorbehandlung mit Rohypnol hatten wir ein weiteres Absinken des Atemminutenvolumens um 8 % gefunden, der Unterschied konnte statistisch jedoch nicht gesichert werden.

LANGREHR et al. (14) zeichneten CO_2-Antwortkurven im Rückatmungsversuch nach alleiniger Ketanestgabe auf. Gegenüber den Kontrollwerten ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Ein weiteres potentes Analgetikum, das oft bei Spontanatmung Verwendung findet, ist Pentazocine (Fortral). TELFORD und KEATS (17) gaben 40 mg/70 kg intramuskulär. Nach 30 Minuten boten sie den Patienten schrittweise höhere CO_2-Konzentrationen an und erstellten auf diese Weise Antwortkurven. Zu Beginn der Messungen war das AMV unter Pentazocine um ca. 40 % abgefallen. Bei einer arteriellen CO_2-Spannung von 45 mmHg (= 5.99 kPa) war das AMV unter Fortraleinfluß bereits um 53 % gegenüber dem Kontrollwert vermindert. Unter dem Einfluß von Pentazocine war es also nicht nur zu einer beträchtlichen Rechtsverschiebung, sondern auch zu einer deutlichen Abnahme der Steilheit gekommen, dies bedeutet, daß bei steigenden CO_2-Spannungen der Grad der Atemdepression zunahm.

JENNETT et al. (12) verabreichten 20 mg/70 kg Pentazocine intravenös. Nach 5 Minuten Inhalation atmosphärischer Luft betrug der Anstieg des Pa CO_2 4 - 5 mmHg (= 0.53 - 0.67 kPa) und die Atemminutenvolumina-Verminderung 20 %. 10 mg Morphinsulphat bewirkten unter denselben Bedingungen einen AMV-Abfall um 26 % und 1.5 mg Phenoperidin ca. 35%. Die Unterschiede beim Anstieg des Pa CO_2 waren nicht so deutlich, aber trotzdem signifikant gegenüber dem Kontrollwert. Die Untersuchungen auf CO_2-Empfindlichkeit (Antwortkurven) ließen sich nicht verwerten. Sicherlich waren die Kollektive zu klein (n=8) und damit kaum reproduzierbar.

WRBITZKY et al. (21) fanden nach intravenöser Gabe von 30 mg Pentazocine einen AMV-Abfall um ca. 50 %. Bei 2 Patienten kam es zu einem Atemstillstand.

ENGINEER et al. (7) schrieben CO_2-Antwortkurven nach Pentazocine- (1 mg/kg) und Pethidingabe (1.5 mg/kg) bei einem konstanten Gasgemisch, bestehend aus 95 ml/dl Sauerstoff und 5 ml/dl Kohlendioxyd. In der 2. Minute nach Injektion zeigte sich ein AMV-Abfall um 25 % und 24 % für Pethidin. Nach 10 Minuten waren es 30 bzw. 24 %. Die Atemdepression nahm demnach mit steigenden CO_2-Spannungen zu.

Die Wirkung von Meperidin ("Dolantin") (1 mg/kg iv)untersuchte LOESCHKE (15). Im halboffenen System bot er den Patienten schrittweise steigende CO_2-Konzentrationen an. Bei 40 mmHg (= 5.32 kPa) war das AMV gegenüber dem Kontrollwert um 50 %, bei 46 mmHg (= 6.12 kPa) bereits um 70 % vermindert. Auch hier eine deutliche Rechtsverschiebung mit zusätzlicher Abnahme der Steilheit gegenüber der Kontrollantwort.

Die angeführten Untersuchungsergebnisse können nicht absolut gesehen werden, da die Medikamente in den angegebenen Dosierungen in den wenigsten Fällen isoanalgetisch wirken. BELLEVILLE und SEED (22) haben einen großen Teil der bisher veröffentlichten Antwortkurven unter den verschiedensten Dosierungen miteinander verglichen. Es zeigte sich, daß die atemdepressorische Wirkung der gebräuchlichen Anaesthetika mit steigender Dosierung zunimmt. Werden

nun die genannten Analgetika zusätzlich noch mit einem Hypnotikum kombiniert, so ist sicher mit einem additiven Effekt zu rechnen, das heißt, das AMV wird erheblich weiter absinken, ohne daß in den meisten Fällen eine ähnliche Narkosequalität erreicht wird, wie sie durch eine Kombination von Flunitrazepam und Ketamine in der von uns angewandten Dosierung zustande kommt.

5.3 Wertung der Befunde

Auf der Basis von 35 untersuchten Patienten konnten wir zeigen, daß die Empfindlichkeit auf Kohlendioxyd im Atemzentrum unter dem Einfluß der Kombination Rohypnol mit Ketanest weitgehend erhalten bleibt. Es kommt lediglich zu einer Erhöhung des Schwellenwertes (= Rechtsverschiebung). Die Blutgasanalysen haben jedoch gezeigt, daß bei dieser Narkosemethode in Spontanatmung ohne Intubation bei einzelnen Patienten hypoxische und hyperkapnische Zustände auftreten können, die eine absolute Indikation zur zumindest assistierten, wenn nicht gar kontrollierten Beatmung darstellen. Unserer Ansicht nach ist es daher unbedingt erforderlich, Sauerstoff entweder mittels einer Sonde oder Maske zuzuführen. Außerdem sollten in kürzeren Abständen die CO_2-Verhältnisse (z.B. mit einem URAS) überprüft werden, damit sichergestellt wird, daß die Spontanatmung genügend suffizient ist, um das anfallende CO_2 abzurauchen. Bei länger dauernden Eingriffen bei dieser Narkosemethode sollten in regelmäßigen Abständen die Blutgase analysiert werden.

Unter Berücksichtigung der diskutierten Pharmaka, die von ihrer Potenz her geeignet wären, eine ausreichende Narkosequalität herzustellen, erscheint uns die Kombination Rohypnol/Ketanest in Bezug auf eine suffiziente Spontanatmung am günstigsten. Eine weitere annehmbare Variante dieser Narkoseform wäre noch die Kombination Valium/Ketanest, die sich im wesentlichen von der ersteren in der Wirkdauer der hypnotischen Komponente unterscheidet.

6. Zusammenfassung

Den Einfluß von Rohypnol und der Kombination Rohypnol-Ketanest auf die Ventilation unter besonderer Berücksichtigung der CO_2-Empfindlichkeit untersuchten wir an 35 chirurgischen Patienten.

Bei 30 Patienten wendeten wir die Rückatmungsmethode an, jeweils 15 unter Hyper- und Hypoxiebedingungen. 5 Patienten boten wir ein normoxisches Gasgemisch mit 3 ml/dl CO_2 an. Bei 12 Patienten untermauerten wir die Ergebnisse mit arteriellen Blutgasanalysen. Nach protahierter Gabe von durchschnittlich 0.025 mg/kg Rohypnol verringerte sich das AMV signifikant um 20 %, nach zusätzlicher Ketanestgabe (1.14 mg/kg) ebenfalls signifikant um 29 % gegenüber dem Kontrollwert ohne Medikamente. Der Unterschied vor und nach Ketanest-Injektion von 9 % konnte statistisch nicht gesichert werden. Die endexspiratorische CO_2-Konzentration stieg nach Rohypnolgabe signifikant um 12 % und nach zusätzlicher Ketanest-Applikation

um 18 % gegenüber den Kontrollwerten ohne Medikamenteneinfluß an. Der Unterschied von 6 % vor und nach Ketanestgabe war ebenfalls signifikant.

Bei insgesamt 12 Patienten haben wir Blutgase analysiert. Der O_2-Kontrollwert ohne Medikamente war 88.7 mmHg (= 11.78 kPa). Unter Rohypnol verminderte sich der Mittelwert um 19 % und nach Ketanestgabe um 26 %. Das CO_2 stieg nach Rohypnol um 10 % und nach zusätzlicher Ketanestgabe um 19 % an. Die genannten Blutgasveränderungen waren signifikant.

Der Test auf die CO_2-Empfindlichkeit zeigte, daß es unter Rohypnol und der Kombination Rohypnol/Ketanest zu einer Rechtsverschiebung der Antwortkurve kommt, ohne daß sich die Steilheit wesentlich ändert.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. BENEKE, A., A. BALOGH und B. REICH-HILSHER:
Der Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol) auf die Atmung
Wien. klin. Wschr. 87, 656-658 (1975) Springerverlag Wien - New York

2. BOSCH, M.: Der Einfluß von Flunitrazepam und Lorazepam in Kombination mit Analgetika auf die Atemregulation
Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie der Universität Tübingen. Direktor Prof. Dr. med. R. SCHORER
unveröffentlicht

3. DE CASTRO,J.: L`utilisation en anaesthésiologie du Ro 05-4200
Premières observations cliniques
Ars. Med. (Brüssel) 27, 1233-1268 (1972)

4. CATCHLOVE, R.F.H., F.F.A.R.C.S., ENID R. KAFER, M.R.A.C.P.: The Effects of Diazepam on the Ventilatory Response to Carbon Dioxide and on Steady-state Gas Exchange
Anaesthesiologie January 1971

5. CORSSEN, G., M. MIYASAKA und E.F. DOMINO:
Dissoziative Anaesthesie mit Ketamine
in: Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40 Springerverlag, Berlin (1969)

6. DIECKMANN, W. FRANK:
Bisherige Erfahrung mit Rohypnol in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie
Editiones Roche Basel
herausgegeben:
W. HÜGIN, G. HOSSLI, M. GEMPERLE (1976)

7. ENGENEER, S., M. ZINDLER, H. ANHEIER:

Vergleichende Untersuchungen von Pentazocin und Pethidin bezüglich der Analgesie und der Atemdepression

aus "Schmerz" - Grundlagen - Pharmakologie - Therapie

Georg Thieme Verlag Stuttgart (1972)

8. ERHORN, E.: Ethrane. Proceeding of the first European Symposium on Modern Anaesthetic Agents

Hamburg, November 1973, Ed. P. Lawin, R. Beer, Springerverlag Heidelberg 1974

Wirkung von Ethrane auf die Blutgase bei Spontanatmung

9. FREUCHEN, I.B. and JØRGEN ØSTERGAARD:

A new intravenous induction agent: RO 5-4200 (Flunitrazepam)

Opuscula Medica 19, Nr. 3,135-40 (1974) Rohypnol 295

10. GAUER, E.F., M. DITTMANN, R. RUEGGER und G. WOLFF:

Erfahrung mit Flunitrazepam bei langzeitbeatmeten Patienten mit besonderer Berücksichtigung der hämodynamischen Auswirkung

Editiones Roche, Basel 1976

11. IMMICH, H.: Medizinische Statistik

F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York (1974)

12. JENNET, S., J. BARKER, J.B. FORREST:

Bestimmung der Wirkung von Analgetika auf die Atmung unter besonderer Berücksichtigung von Pentazocin

aus "Schmerz" - Grundlagen - Pharmakologie - Therapie

herausgegeben von
R. JANZEN, W.D. KEIDEL, A. HERZ, C. STREUCHELE

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

13. LANGREHR, D., J. KLUGE und R. NEUHAUS:

5 Jahre Erfahrung mit der dissoziativen Ketamine-Analgesie

anaesth. prax. 7, 5-12 (1972)
Hans Marseille Verlag München

14. LANGREHR, D. und W. STOLP:

Ketamine

Springerverlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1969

15. LOESCHKE, H.H., A. SWEEL, R.H. KOUGH and C.J. LAMBERTSEN:

Effect of Morphine and of meperidine upon respiratory reponse of normal man to low concentrations of carbondioxide

J. pharmacol. exp. Ther. 108, 376 (1953)

16. KOEPCHEN, H.P.:

Atmungsregulation

aus: Physiologie des Menschen. Band 6 Atmung

von J. PIIPER, H.P. KOEPCHEN
Urban u. Schwarzenberg
München-Berlin-Wien (1972)

17. TELFORD, J.,M.D., A.S. KEATS, M.D.:

Studies of analgesic drugs
IX. Antagonism of narcotic antagonist-induced respiratory depression

Clinical Pharmacology and Therapeutics
Volume 6 Number 1, 12 (1965)

18. UNGERER, M.I., F.R. ERASMUS:

Evaluation of a new benzodiazepine, Flunitrazepam (Ro 5-4200) as an anaesthetic induction agent.

South African Medical Journal, Col. 47, 18, 787-790 (1973)

19. VAN DE WALLE, I., P.LAUWERS and H. ADRIAENSEN:

Clinical experimentation with Flunitrazepam (Ro 05-4200)

Acta Anaesthesiologica Belgica 25, Nr. 3, 350-58, October 1974

20. VONTIN, H., W. HELLER, R. SCHORER:

Analgosedierung und Untersuchung über "Rohypnol" und Kombinationen mit Analgetika.

In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie

(eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI, M. GEMPERLE), p. 149
Basel: Editiones Roche 1976

21. WRBITZKY, R., K. SCHMIDT und W. VOGEL:

Zur Wirkung von Pentazocine auf die Atmung -

aus: "Der Anaesthesist", 16. Band, 6. Heft, Juni 1967, S. 174-177

22. WELDON BELLEVILLE, J., M.D., I.C. SEED, M.D.:

The effect of drugs on the respiratory response to carbon dioxide

Anaesthesiology Nov.-Dec. 1960, Volume 21, number 6

L E B E N S L A U F

Am 29. September 1944 wurde ich, Rolf Leeser, als Sohn der Hausfrau Emma Leeser, geborene Reichle, und des KFZ-Meisters Hubert Leeser in Esseratsweiler unweit Lindau/Bodensee geboren. Meine früheste Jugend verbrachte ich in Friedrichshafen, wo ich 1950 eingeschult wurde. 1956 wechselte ich über in das Zieglersche Gymnasium in Wilhelmsdorf bei Ravensburg. Der Schule war ein Internat angeschlossen. 1964 wechselte ich das Gymnasium und legte am 11. März 1965 am Graf Zeppelin-Gymnasium in Friedrichshafen das Abitur ab. Am 2. Mai immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen im Fachbereich Medizin. Am 11. April 1973 legte ich hier das Staatsexamen ab. Nach von vornherein zeitlich begrenzter Tätigkeit in einem Reisebüro begann ich im Mai 1974 die Medizinalassistentenausbildung in der Chirurgischen Abteilung am Kreiskrankenhaus Nagold. Im Februar 1975 wechselte ich in die Innere Abteilung des Kreiskrankenhauses Nürtingen. Im Juni 1975 erhielt ich die Approbation. Bis April 1976 vertrat ich mehrere Landärzte in deren Urlaub oder Krankheit. Anschließend bewarb ich mich erfolgreich als Assistent beim Zentralinstitut für Anaesthesiologie an der Universität Tübingen, wo ich heute noch beschäftigt bin.